Dott. G. FICHERA

Contributi alla III Conferenza internazionale per il cancro.

Bruxelles 1-5 agosto 1913

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO

1913

Dott. G. FICHERA

Contributi alla III Conferenza internazionale per il cancro.

Bruxelles 1-5 agosto 1913

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
1913

Estratto da *Tumori*, Anno III, fasc. II

Dott. G. FICHERA

Contributi alla III Conferenza internazionale per lo studio del cancro.

I.

La teoria dello esquilibrio oncogeno per la genesi dei tumori. (1)

Gli esperimenti di Korentschevsky, sull' innesto di tumori in animali operati di asportazione della tiroide o delle ghiandole sessuali, insieme con gli accenni di Odier e di Theilhaber, sullo stato e l'attività di taluni organi in rapporto ai neoplasmi, mi danno l'occasione di riassumere ciò che è stato fatto dal 1907 a questa parte, specie in Italia.

Noi abbiamo preso a considerare sistematicamente il problema delle relazioni tra organismo e tumore, tanto nel ratto che nell'uomo, ed abbiamo riunito un larghissimo materiale.

Negli animali, per studiare il contegno e il valore dei diversi organi nella evoluzione dei tumori, l' indagine è stata condotta estesamente mediante: 1° l' innesto in sito; 2° l' immunizzazione da organi differenti; 3° la terapia con preparazioni di varî tessuti; 4° con la ectomia e l' innesto; 5° con l' esame macro e microscopico dei singoli visceri e della massa sanguigna, in condizioni differenti di recettività e resistenza; 6° sempre in confronto a controlli normali di varia età.

Per abbreviare l'esposizione tralascerò i risultati intermedî e darò quelli più evidenti. Con l' innesto in sito abbiamo potuto stabilire, negli animali recettivi, una scala di resistenza: massima per la milza, minima per i testicoli.

(1) A proposito delle comunicazioni di Odier, Korentschevsky, Theilhaber. Seduta 4 agosto 1913 - pomeriggio.

Nella milza l'innesto attecchisce, ma raramente e limitatamente invade e sostituisce l'organo; esso si sviluppa all'esterno sulla capsula, prende contatto e penetra le pareti dello stomaco e gli acini pancreatici, sì che il tumore mostra un potere distruttivo per altri organi e non per la sede di inoculazione. Nel testicolo invece lo sviluppo è rapidissimo e la sostituzione completa del parenchima avviene in breve tempo (Brancati).

Immunizzando gli animali, con i varî organi in poltiglia o con macerazioni, si riscontra lo stesso fatto ed anche qui si trova un massimo di potere immunizzante per la milza, pel sangue (globuli rossi) ed un minimo pei testicoli. Mentre le poltiglie spleniche danno un' alta percentuale di ratti immuni, quelle di testicolo non ne forniscono affatto o non ne permettono il rilievo (Borrel e Bridré, Brancati, Magnini, Higuchi, Braunstein).

Il reperto si ripete nell'uso curativo degli autolizzati, estratti o poltiglie: hanno un posto elevato nelle regressioni la milza, il timo; non ne mostrano uno apprezzabile le ghiandole sessuali, anzi l' effetto dei costituenti di queste non solo è nullo ma può essere inverso, cioè può manifestarsi con un più attivo sviluppo del tumore (Daels, Almagià). Il significato di queste differenze, già confermato dal più ricco contenuto in sostanze oncolitiche nella milza e nel fegato (Freund) rispetto ad altri organi viene meglio ancora indicato dalle conseguenze della ectomia.

L'asportazione del timo o della milza ha per l' animale un effetto contrario di quello dell' uso delle poltiglie degli stessi organi: il ratto dopo timectomia o splenectomia è più recettivo, e, lo diviene anche se avanti era immune (Brancati, Magnini, Apolant, Oser e Pribram, Frankl, Biach e Weltmann).

Inversamente accade per i didimi: mentre la poltiglia testicolare sembra ecciti lo sviluppo, nei topi almeno e pel carcinoma, la castrazione cagiona una maggior resistenza (Almagià).

Dunque, l'ectomia tende a darci le prove delle varie funzioni inibitrici o stimolatrici sulla evoluzione degli innesti, e costituisce un metodo già proposto a tale scopo da me nel 1908, poi, presto adoperato

da v. Graf, Rohdenburg, Bulloch, Johnston, Grünbaum H. ed A., Askanazy, Brancati, Almagià, Magnini, Apolant, Oser e Pribram, Korentschevski.

Infine, l'esame sistematico degli organi principali ci ha dimostrato che quelli per altre prove ritenuti inibitori dello sviluppo neoplastico, come ad esempio gli appartenenti al sistema ematopoietico, sono iperplasici ed iperfunzionanti negli animali immuni, o con regressione spontanea dell'innesto ovvero in trattamento con sostanze diverse capaci di provocare la scomparsa del tumore (Brancati, Caravani, Goldmann, Theilhaber).

Nell'uomo abbiamo applicato gli stessi principî di indagine, limitati naturalmente dall'impossibilità di alcuni esperimenti, ma sufficientemente estesi pel sussidio di osservazioni anatomiche e cliniche, in condizioni paragonabili a quelle determinate *in corpore vili.*

Difatti, circa l'innesto in sito, l'osservazione anatomopatologica e clinica sistematica (Fichera, Ricci, Cimoroni) ci ha confermato la nozione già acquisita della differente localizzazione delle metastasi, con sedi dette di predilezione anche nei casi di embolie neoplastiche innumerevoli. Un organo in cui le metastasi dirette o da innesto sono frequenti è l'ovaio: vi sono casi di tumore dello stomaco o delle vie digerenti, con riproduzione esclusiva o primaria in entrambe le ovaie, senza attecchimento sugli altri organi pelvici o sul peritoneo del bacino, per ragione di gravità ugualmente esposti all'innesto di elementi del tumore. Viceversa la milza, malgrado la sua particolare tessitura e circolazione, è una delle sedi più rare di metastasi, pure nei casi in cui la generalizzazione è impressionante.

Quanto ad immunità noi non possiamo che riferirci alla statistica, la quale ci insegna la eccezionalità dei neoplasmi spontanei nelle prime epoche della vita: nella quale hanno massimo sviluppo ed attività gli organi cui tutte le ricerche sperimentali assegnano funzione ostacolante le proliferazioni neoplastiche.

Nel feto, nel neonato e nel bambino, nei quali lo sviluppo si svolge regolarmente ed i tumori sono rari, troviamo floridi ed attivi i varî organi ematopoietici e riscontriamo i segni di tale stato nel sangue: i

globuli rossi nelle prime epoche della vita arrivano a 6 milioni, i globuli bianchi a 15-20 mila, con una inversione della formula leucocitaria, che presenta il 45-50 % di linfociti mentre nella vecchiaia dà fino 80-85 % di polinucleari.

In proposito è nota l'importanza che recentemente è stata attribuita alla reazione ematoblastica ed alla mononucleosi nella prognosi e cura dei tumori (Chisolm, Gussio, Vaughan, Ross F., Keith S. e G).

Per la terapia i dati sono numerosi: alle osservazioni di regressione di tumori da innesto in seguito a uso di estratti tiroidei (Uhlenhuth, Dold, Bindseil, Werner) fanno riscontro nell'uomo i casi di guarigione, corredati di reperto microscopico, mediante le stesse sostanze (Diesing, Woods, Jones) o costituenti di altri organi (Luncz, Fedoroff, Amtschlawsky, Lilienthal).

Riguardo la ectomia il paragone riesce ancora chiaro: a parte le antiche pratiche di castrazione, ricordo che i casi meglio assicurati di guarigione spontanea di tumori secondari o con interventi non radicali appartengono a donne nelle quali il neoplasma primitivo ovarico era stato rimosso. Rammento ancora che mole vescicolari e corionepiteliomi sono scomparsi con la regressione della iperplasia e della così detta degenerazione luteinica che li accompagnava, ovvero dopo castrazione. Allo stesso modo noi possiamo intendere biologicamente la involuzione dei miomi uterini da irradiazione dell'addome e della pelvi, nonchè i migliori risultati statistici nel cancro dell'utero curato col metodo dell'asportazione estesa agli ovari.

Infine, allargando il raffronto anche alle strutture funzionali dei varî organi, riscontriamo che nei cancerosi ed in generale nell'età di disposizione ai tumori, la tessitura di taluni organi ci rivela che va cessando la loro attività funzionale col subentrare della graduale atrofia (timo, milza, midollo osseo). Sono gli organi inibitori che prima regrediscono, ad esempio, con la graduale involuzione del sistema ematopoietico, mentre per qualche tempo restano ancora attivi organi eccitatori, come le ghiandole sessuali.

Dunque, il parallelo fra animali ed uomo, fra stati oncogeni ed immuni ci fornisce sulla genesi dei principî generali di ordine morfo-fisio-patologico.

Anatomicamente e funzionalmente la base dell' immunità o resistenza ha i caratteri che negli organi inibitori sono più marcati nelle prime età della vita, mentre negli individui cancerosi ovvero già nel periodo di disposizione, gli stessi organi quei caratteri vanno perdendo od hanno perduto; laddove, entro certi limiti, altri visceri a potere inverso hanno nel frattempo assunto ed ancora mantengono segni di attività.

Tali rilievi collimano con la curva di frequenza dei tumori: i due estremi, minimo e massimo, della curva corrispondono ad età in cui i rapporti di morfogenesi e di biochimismo sono opposti. Nell' età giovane lo sviluppo pure attivo è mantenuto armonico dall' equilibrio formativo, mentre più tardi diminuiscono i freni proliferativi e prendono il sopravvento le stimolazioni oncogene (Fichera, Ricci, Perez). Questi medesimi fatti e concetti ci spiegano la rapidità di decorso dei neoplasmi nei giovani nei quali, a parte le attività nutritive più vivaci, l' abbassamento delle proprietà inibitrici dello sviluppo coincide con la intensità dei poteri stimolatori. Essi ancora illuminano le guarigioni spontanee dopo interventi parziali e le lunghe latenze: con le oscillazioni dei due poteri, e con la riaccensione e correzione magari transitoria di funzioni oncolitiche destate da fattori molteplici e svariati, qualche volta sufficienti, non che con l'attenuazione di proprietà stimolatrici e blastiche crescente con l' età.

Le stesse vedute ci permettono intendere la così detta disposizione ereditaria, come facilità al disquilibrio biochimico trasmessa dagli idioplasmi germinali, e le variazioni di razza, di specie, di individuo legate ai singoli complessi chemiomorfotici.

Infine, questo modo di collegare e sintetizzare numerosissimi dati, desunti dalla biologia dei tumori, lascia sempre il valore di elemento di disposizione locale a tutte le cause di ordine meccanico, chimico, parassitario, che esplicando un' azione nella sede ne ledono la compagine, ne alterano i poteri, vi determinano una proliferazione con formazione di elementi embrionali, giovani, sensibili ai disquilibri chemomorfotici.

Naturalmente, il tempo ed il luogo mi costringono ad una sin-

tesi schematica, e l'argomento andrebbe più ampiamente illustrato a dimostrare che nella genesi dei tumori il perturbamento di secrezioni va inteso in un senso largo di modificazioni quantitative e qualitative innumerevoli: quante e quali possono derivare da tutti gli organi e tessuti moltiplicati per le loro infinite correlazioni chimiche e formative.

Così per secrezione interna va intesa nella genesi dei tumori ogni istolisi coi suoi prodotti e con le sue alterazioni singole o associate, con le sue interferenze disormoniche, per cui può sorgere un'abnorme catalisi cellulare, uno squilibrio oncogeno.

In tal guisa interpretando i fatti desunti dalla oncologia umana e sperimentale noi riconduciamo i tumori, che rappresentano il paradigma delle aberrazioni dello sviluppo, ai principî generali ed alle leggi che governano i fenomeni di produzione di tessuto, e vediamo confermate le numerose analogie biologiche tra organismi in seno ai quali si svolge un'attiva proliferazione, fra gravidanza e blastomi.

Di fatti, tralasciando le numerose reazioni sierologiche comuni, troviamo che come nell'animale con innesto neoplastico cade il potere oncolitico normale, così nella donna all'annidamento dell'uovo avviene lo stesso fatto (Gussio, Freund, Kaminer, Neuberg, Zubrzycki). Vi è in queste due contingenze una caduta secondaria, verosimilmente da impegno delle sostanze protettive sull'innesto; mentre nell'uomo con tumore primitivo la caduta è anzi tutto legata alla inattività di organi inibitori delle proliferazioni. In gravidanza e nell'animale con innesto, ossia in soggetti giovani, sani, con capacità reattiva degli organi, si stabilisce una iperfunzione ed iperplasia dei sistemi frenatori, cui sembra partecipi la placenta, con facoltà ematopoietiche recentemente dimostrate da Jägerroos. Così, da soggetti capaci, viene regolata la proliferazione deciduale e fetale ovvero quella dell'innesto, nella donna pure col sussidio della temporanea quiete di funzioni stimolatrici: donde un mirabile esempio di correlazioni e di autogoverno, di cui daremo presto le prove anche nel campo dei neoplasmi.

Questi concetti e queste acquisizioni recenti attingono un alto grado di dimostrazione nella fecondazione e nella ontogenesi stessa: la conservazione della specie è affidata a due elementi provenienti da or-

gani eccitatori, che traggono dalle due fonti e dalla loro unione lo stimolo a moltiplicare (J. Loeb), la regolazione della loro attività è intanto fin dai primordi assunta dall'organismo materno già evoluto, con le reazioni della gravidanza (iperplasie ematopoietiche, placentazione), intanto prontamente si differenziano nell'embrione i suoi sistemi di freno con la rapida comparsa del sangue e delle attività ematoblastiche, mentre per qualche tempo ritarda la integrazione ed il rigoglio degli organi eccitatori, che sopraggiungono poi ad assicurare di nuovo la conservazione della specie.

Di questi rapporti chemiomorfotici abbiamo acquistato di recente numerose conoscenze, sì che cominciamo a trarne norme generali ed a vederne la grande importanza per la patologia dello sviluppo.

Vi sono formazioni in eccesso nelle quali è stata riscontrata l'atrofia di organi che riteniamo frenatori, ovvero la precocità e l'iperplasia degli eccitatori: neonati giganti con aplasia od ipoplasia grave della tiroide e del timo (Wolff B.) con ipertrofia della ipofisi (Salle, Hahn), in altri casi la deficienza anatomica delle capsule surrenali si è accompagnata ad anencefalia (Morgagni, Meckel, Zander, Förster, Ruge, Lomer, Weigert, Alexander, Meyer). E, recentemente, Adami ha proposto di riunire sotto la denominazione di iperblastosi molte neoformazioni, finoggi considerate tumori veri, la cui genesi egli riferisce ad alterate funzioni endocrine.

Sono, quindi, numerosi gli esempi di difetto o di eccesso di formazione di tessuto corrispondenti a stati ipo od iperormonici, e diventano ogni giorno più chiare le prove che l'abnorme produzione istogena, neoplastica deriva da uno stato disormonico, per disquilibrio e pervertimento del mezzo interno chemiomorfotico nel quale le cellule vivono e si rinnovano.

Ecco, in brevi cenni, gli elementi da noi raccolti intorno alla disfunzione morfogena: i cui fattori essenziali risiedono nell'organismo stesso, legati alla sua evoluzione ciclica, ed i cui effetti sono più risentiti dagli elementi di neoformazione, che in tale stato si differenziano ed integrano in maniera anaplastica. Questi principî da me sostenuti ed avvalorati con le ricerche esposte, trovano eco nelle odierne affer-

mazioni oncogenetiche di Fränkel, Perez, Citelli, Cimoroni, Daels e Deleuze, Pende, Grünbaum H. ed A., Gouget, Edelberg, Almagià, Powell-White, B. Wolff.

Si comprende anche da queste vedute sulla genesi dei neoplasmi, come, a somiglianza di quanto fa la natura, noi si voglia creare la terapia istogena, mediante prodotti autolitici: ossia, a mezzo di costituenti di tessuti a potere inibitore ed attraverso le attività ostacolanti od oncolitiche eccitate dalla immissione di essi nell' organismo.

La istoterapia, su basi biochimiche, mira a correggere lo squilibrio oncogeno, ed i suoi effetti; essa naturalmente trova dei limiti nella sua essenza stessa, non potendosi sopprimere tutte le abnormi condizioni organiche, sopraggiunte nella evoluzione anatomofunzionale dell' individuo, alle quali soprattutto si deve la genesi del tumore.

Per ciò appunto questa terapia, parte sostitutiva, parte correttiva, che ogni dì riceve contributi e conferme, non può esser definita un processo di vaccinazione determinante immunità, termine su cui alcuni autori, specie tedeschi, senza giuste ragioni scientifiche, persistono.

II.

Sulla chemoterapia istogena dei tumori maligni. [1]

Fin dal 1908 ho cominciato ad esporre i risultati sperimentali, anatomici e clinici ottenuti con gli autolizzati di tessuti normali o neoplastici, secondo i metodi da me riferiti, anche al precedente Congresso internazionale di Parigi del 1910. Nello stesso tempo, attraverso quattro anni, ho continuato e fatto proseguire le ricerche, già da me avanti iniziate, sulla genesi e terapia dei tumori, rivolgendole pure allo studio del meccanismo di azione e del significato terapeutico degli autolizzati, estratti, filtrati di tessuti.

Per ciò, mentre sono lieto delle conferme qui portate all' efficacia degli autolizzati fetali e neoplastici o di tessuti in genere nella cura dei tumori dell' uomo, secondo hanno ora detto Odier, Daels e De Somer, Pinkuss, Blumenthal, Bertrand, Theilhaber, credo giusto dare alcuni chiarimenti.

In primo luogo mi permetto ricordare che l' azione involutiva dei prodotti autolitici di tessuti normali o neoplastici da me studiata nel 1907–909 è stata constatata negli animali da Jensen, Blumenthal F., Cimoroni, Lewin C., Caravani. Erhardt; e sull' uomo da Betti, Artom, Fiori A., Bazzocchi, Rovsing, v. Graf e Ranzi, Pinkuss, Bertrand, Odier, Stammler, Lewin C., Lunckenbein ed altri.

Non vi è dubbio, quindi, che questo procedimento opportunamente impiegato, come dirò appresso, è in grado di determinare regressione di neoplasmi.

In secondo luogo, richiamo l' attenzione su una questione che potrebbe sembrare di forma, ma è invece sostanziale.

Io ho sempre parlato di istoterapia e di chemoterapia istogena, mentre alcuni dicono vaccinazione: quest' ultimo termine è improprio per molte ragioni.

(1) A proposito delle comunicazioni di Odier, Daels e De Somer, Pinkuss A., Theilhaber, Bertrand, Blumenthal. Seduta 4 agosto 1913 – mattino.

A parte la inesattezza di scambiare la vaccinazione, procedimento preventivo, con la terapia, procedimento curativo, noi non possiamo parlare di vaccinazione, perchè:

1° manca ogni nozione di agente parassitario specifico, almeno finora; invece, sussistono molte ragioni per attribuire ai neoplasmi propriamente detti altra origine;

2° non è corretto ammettere la immunità o terapia da vaccinazione per produzione di anticorpi, come varî oratori oggi hanno fatto; manca, sino a questo momento, la dimostrazione scientifica dell' esistenza di anticorpi verso i tumori, e tutte le volte che sono stati proposti metodi di diagnosi o di cura fondati su anticorpi, si è subito visto che essi non rispondevano ad alcuna legge di immunità, tanto meno al principio della specificità di reazione; gli stessi metodi di diagnosi più recenti non sono specifici e si spiegano con modificazioni biologiche, indipendenti dalla reazione antigene-anticorpo. Tale assenza di reazione neutralizzante di fronte a prodotti di istolisi, specie pei tessuti normali, è conforme alle leggi di comportamento dell' organismo verso le sostanze che ne regolano lo sviluppo;

3° non vi è alcuna limitazione distinta, netta fra tessuti normali o neoplastici, ma esiste solo differenza di grado, tanto nelle proprietà immunizzanti quanto in quelle terapeutiche; come è noto, si possono rendere gli animali refrattari all' innesto neoplastico, ovvero si riesce a guarirli del tumore già sviluppato così mediante l'uso di tessuti normali come con quello di tessuti neoplastici;

4° non si conosce uno stato spiccatamente immune attivo da anticorpi, nel quale l'asportazione di un organo renda subito l'animale recettivo: come accade per quelli refrattari dopo estirpazione della milza; allo stesso modo non si conosce uno stato recettivo da anticorpi profondamente modificato da estirpazione di organi: come nei ratti che diventano più resistenti all' innesto dopo castrazione;

5° non esiste una condizione immune attiva da anticorpi nella quale l'effetto di questi, manifestato dalla regressione del tumore nell' uomo, possa sparire immediatamente alla cessazione della cura, già constatata efficace: sospensione cui può seguire presto nuovo incremento;

6° vi è un' azione necrotica immediata da iniezione in sito, ed anche una iperemizzante e degenerativa-necrobiotica assai pronta da immissione a distanza, specie nelle vene; dato contrario ad un meccanismo immunizzante il quale richiede un periodo di latenza.

D' altra parte osservazioni recenti, compiute sopra tutto in Italia, suggeriscono una evidente spiegazione intorno al meccanismo curativo dei tessuti in genere.

Per chiarire tale problema noi, guidati sempre dagli stessi principî biologici, abbiamo eseguito sistematiche ricerche: sugli organi di cancerosi a vario periodo di decorso; sugli innesti diretti nei differenti organi; sulla proprietà e sull' intensità immunizzante e terapeutica degli estratti di varî organi e tessuti normali o patologici; sugli effetti dell' ectomia di singoli organi riguardo alla recettività o resistenza degli animali; sullo stato anatomico e funzionale degli organi degli animali sani, innestati, immuni, stimolati, curati; sulle variazioni oncolitiche del siero di animali integri innestati; Fichera, Ricci, Perez, Gussio, Almagià, Brancati, Magnini, Cimoroni, Caravani.

Dirò più dettagliatamente di tali ricerche a proposito della patogenesi dei tumori; ora mi basta riferire che i risultati di esse, partitamente e complessivamente, inducono a concludere che vi sono organi a proprietà oncolitiche, attivi e iperplastici negli animali sani, immuni, o in guarigione, atrofici e inattivi nell' uomo e negli animali vecchi, cachettici o con tumore in evoluzione avanzata; e che le varie sostanze istogene adoperate e trovate efficaci agiscono contemporaneamente per due vie: diretta e indiretta.

Il mezzo diretto è costituito dai fermenti citolitici contenuti dai varî tessuti ed organi (isofermenti da tessuti neoplastici autolizzati, eterofermenti da tessuti normali autolizzati o in ricambio attivo: ossia, in istolisi fisiologica o patologica, in vivo, ovvero artificiale, in vitro). Il mezzo indiretto viene rappresentato dalla stimolazione all' attività degli organi produttori di sostanze oncolitiche, la quale in condizioni opportune può essere esercitata da costituenti di tessuti svariatissimi; come pure, secondo dissi ieri, da altri mezzi, ad esempio fisici, termici, chimici, infettivo-tossici, che esplicano una pari azione a fondamento biologico.

Qui i fatti rivelati dalle variazioni strutturali e dalle ectomie per i diversi organi si illuminano a vicenda.

La iperplasia del sistema ematopoietico, l'ablazione di parte del quale danneggia la resistenza ai tumori, trova riscontro nell'aumentata refrattarietà da castrazione.

Poichè, se le iniezioni di estratto testicolare tendono a provare l'azione eccitatrice della proliferazione neoplastica esplicata dall'attività delle ghiandole sessuali, altre ricerche ci costringono a tener conto delle iperplasie e delle iperattività di organi ematopoietici, specie leucoblastici, consecutive alla castrazione. Parhon e Golstein, Soli, Dionisi, Marrassini han riscontrato iperfunzione del midollo osseo, aumento di volume e di peso della milza, di organi linfoidi in seguito all'ablazione dei testicoli; Guggenheim, Dicks, Heimann, sull'animale e sull'uomo, han dimostrato l'azione inibitrice sulla leucopoiesi derivante dalla funzione endocrina dell'ovario.

Queste osservazioni e questa concezione ci rendono conto di fatti importanti: ad esempio, esse ci fanno intendere la diversità di grado di efficacia dei differenti tessuti: in base al loro contenuto primitivo in sostanze oncolitiche, che con gli stessi si iniettano, ed in base alla varia intensità di reazione antiblastica che sono capaci di destare. Inoltre esse ci spiegano come gli animali, giovani e sani, innestati o immunizzati diano migliori risultati dell'uomo adulto o vecchio canceroso: in rapporto alla capacità reattiva, variabile fino ad esser minima o nulla in queste diverse condizioni

Sulla reazione ematopoietica da iniezione di autolizzati io mi sono fermato dai primi tempi; oggi avete udito da Odier, Theilhaber, come già da Vaughan, Ross H., Szecsi ed i Keith, l'importanza che essi danno alla reazione leucocitaria nel corso della cura. Tale fatto è per me l'indice morfologico, apprezzabile di alcune delle modificazioni funzionali, biologiche utili per la cura, secondo meglio ci dimostrano gli effetti della immunizzazione e della ectomia.

Da qui, i medesimi corollari, accennati ieri, sull'importanza della dose, sul volume del tumore, sulle condizioni generali, sulle stimolazioni oncolitiche alternate o combinate, ecc.

Il fatto ora ricordato da Bertrand, per gli animali e per l'uomo con tumore, la possibilità cioè di avere un danno con accelerazione di sviluppo, invece che la regressione o l'arresto (proprio in relazione alle dosi adoperate) è stato da tempo sostenuto ed illustrato da me e trova riscontro nelle ricerche biologiche ed anatomiche sugli effetti degli autolizzati estratti o filtrati di tessuti, pubblicate da me, Uffreduzzi, Gussio, Brancati, Caravani. Così le osservazioni di nuovo incremento dopo regressione del tumore e cessazione della cura, e gli stessi casi di inefficacia e perfino di peggioramento, trovano interpretazione nello stato degli organi; che - già in difetto anatomico e funzionale - può essere peggiorato da cure inutili o addirittura dannose, per le condizioni e il modo in cui sono condotte.

In maniera simile, ciò accade spontaneamente nell'uomo in seguito a fatti degenerativi, improvvisi, estesi del tumore con produzione di quantità eccessive di prodotti autolitici, donde fasi negative, con lesioni crescenti del sistema oncolitico ed accelerazione del decorso; lo stesso avviene allorquando irradiazioni intense o alte dosi colloidali, invece di stimolare secondo ragione, ledono profondamente organi inibitori già in involuzione, e determinano il « colpo di frusta » da alcuni lamentato.

In conclusione, mentre ringrazio per le conferme portate a idee e metodi già da me esposti, mantengo a correzione dei concetti e dei sistemi di vaccinazione e vaccinoterapia quelli da me fin da principio formulati e proposti: chemoterapia da tessuti, terapia istogena, istoterapia.

Aggiungo l'espressione della riserva intorno alla terapia sistematica, post-operatoria, con autolizzati istogeni, da varî operatori praticata senza conoscenze proprie sul meccanismo terapeutico, e, prima che siano risolte le modalità di preparazione, mantenimento, uso, noti i limiti di applicazione, e valutato il concorso utile o necessario della soppressione di fonti stimolatrici. Dati tutti cui noi, nello sviluppo graduale del nostro programma di studio, portiamo l'attenzione: come dimostrano le ricerche in proposito già pubblicate da me, Gussio, Brancati, Caravani.

III.

Sui meccanismi di azione e sui fondamenti biologici comuni a diversi metodi di cura dei tumori maligni. (1)

Nella odierna seduta è stato detto che i metodi fisici e quelli chimici impiegati contro i tumori vanno considerati allo stesso modo: quali mezzi biologici. Poichè essi possiedono la proprietà comune di aumentare per azione diretta, impropriamente definita elettiva, i fenomeni ordinari di autolisi dei blastomi.

Questo principio ammesso e sostenuto da molto tempo in Italia, specie in base a ricerche ivi compiute, va inteso anche in altra maniera, finora trascurata.

Invero, all' azione diretta dei varî mezzi fisici e chimici meglio conosciuti, ne va accompagnata un' altra indiretta non meno importante, di recente illustrata ampiamente dalle indagini sperimentali mie, di Brancati, Gussio, Caravani ed altri.

Questo secondo meccanismo di azione acquista tanto maggior interesse quanto ne va perdendo quello della specificità: la quale si riduce ad una maggior sensibilità o labilità degli elementi neoplastici, neoformati, giovani.

Ormai, tutti convengono nel distinguere malignità da resistenza, e riconoscono che la grande attività proliferativa, non la refrattarietà ad agenti nocivi, caratterizza gli elementi neoplastici. Chè anzi la loro labilità li fa rientrare nella legge generale di Guilleminot: secondo la quale, le cellule sono tanto più sensibili alle irradiazioni quanto maggiore è la loro attività cariocinetica, e, quindi, quanto più breve il ciclo vitale, singolo.

Una prova di ciò abbiamo nel fatto che i tessuti più facilmente lesi da dosi lievi di irradiazioni sono quelli dei tubuli seminiferi, del folli-

(1) A proposito delle comunicazioni di Caspari, Freund, Theilhaber, Daels e delle osservazioni di von Hansemann e Szecsi. Seduta 2 agosto - pomeriggio.

colo ovarico e del corpo luteo, degli organi ematopoietici, dello strato epidermico malpighiano in cui la rigenerazione è molto frequente.

Una dimostrazione ugualmente valida è fornita dalla facilità di provocare malformazioni e lesioni svariatissime nel corso dello sviluppo, per dosi leggiere di raggi X o di radium adoperate su uova, embrioni, larve di animali di specie differenti; come han visto Bohn, Perthes, Jan Tur, Hasebrock, Schaper e Levy, Schmidt e Bardeen, O. Hertwig.

D'altra parte è notissimo che dosi anche di poco superiori a quelle adoperate, di solito insufficienti alla scomparsa dei tumori, sono spesso cagione di lesioni gravi dei più diversi tessuti fisiologici; i quali, a seconda della intensità e frequenza di irradiazione, possono subire dalla iperplasia alla necrosi.

Non vi è, dunque, per i mezzi fisici radioattivi, azione specifica vera e propria sulle cellule blastomatose.

Lo stesso si può dire per le numerose sostanze chimiche recentemente proposte. Ad esempio, per i metalli pesanti, per le sostanze colloidali le ricerche metodiche della distribuzione di essi, come ha ricordato von Hansemann, per gli animali, e, come fra noi ha veduto Quarelli, nell'uomo, non mostrano alcuna deposizione esclusiva e nemmeno prevalente nella massa neoplastica; anche se l'esame comparativo con l'estrazione, ovvero coi metodi polarimetrici od istochimici vien limitato fra parti affette e parti sane dello stesso organo. Risulta, invece, che visceri di solito ricchi delle sostanze adoperate sono il fegato e la milza.

Ma, insieme con la deposizione, allorchè le quantità introdotte sono state eccessive, si riscontrano iperemia intensa, focolai emorragici, degenerazioni diffuse a molti organi, specie agli emopoietici, di cui si rileva la ripercussione nelle variazioni ematologiche: Robin, Achard, Bardet, Girard, Du Gers, De Aric.

Non si può, dunque, parlare di un legame specifico in senso ristretto, ma piuttosto di condizioni locali multiple, intrinseche ed estrinseche al tessuto blastomatoso, che permettono un danno a dosi, radioattive o chimiche, non ancora nocive pei tessuti normali.

Se noi, invece, consideriamo lo stato degli organi di animali, e,

quando ciò è possibile, di soggetti, sottoposti ai mezzi indicati, troviamo delle condizioni strutturali e funzionali comuni, che illuminano sull' azione indiretta di essi.

In realtà, allorchè si impiegano dosi forti di irradiazioni, di metalli, di combinazioni colloidali, di autolizzati e di estratti di tessuti normali e neoplastici, accanto ai fatti regressivi limitati del tumore si trovano lesioni a tipo degenerativo, emorragico dei parenchimi e degli organi più importanti, fra i quali midollo osseo, milza, fegato, ed il neoplasma nel complesso continua nella propria evoluzione, che può anche essere accelerata.

Quando, invece, gli stessi presidî curativi vengono regolati opportunamente con dosi giuste, si rileva negli animali, che, mentre si svolgono i fatti involutivi del tumore testimoniati da la scomparsa, il rimpicciolimento o l' arresto di sviluppo, si avvera la iperplasia funzionale di varî organi, specie di quelli appartenenti al sistema ematopoietico: Fichera, Brancati, Gussio, Caravani, Szecsi.

Inoltre, tanto per gli animali quanto per l' uomo, sano od in condizioni morbose svariate, comprese le affezioni neoplastiche, numerosi studi hanno dimostrato che i raggi X od il radium in dose opportuna determinano leucopenia presto alternata da leucocitosi. Si ha così, mediante quantità ed intervalli adeguati, un ritmo di leucolisi e di rigenerazione abbondante su cui hanno in particolar modo insistito Aubertin, Beaujard, Guilleminot, Manoukhine.

Non differenti sono i fenomeni notati per iniezioni di sostanze colloidali, i cui effetti sugli organi formatori del sangue e sulla formula ematologica sono stati seguiti da v. Hansemann, De Laire, De Aric, Szecsi.

Lo stesso, infine, accade dietro uso di autolizzati istogeni, come si rileva dall' esame generale e da quello del sangue, in base alle descrizioni mie, di Almagià, Vaughan, Ross H.

Or come avanti ho accennato, nelle dette contingenze, sperimentalmente si può riscontrare un aumento di volume e di peso della milza e del fegato, non che un attivo lavorio rivelato dai caratteri emoformativi non solo nel midollo osseo e nella milza, ma anche nel fegato

di animali non più giovanissimi. Queste strutture funzionali, d'altro canto, sono proprie delle prime età della vita, cioè di un periodo in cui i tumori spontanei sono rari od eccezionali, ed ancora nei ratti immuni: onde esse sono state considerate quale substrato anatomico della refrattarietà, Fichera, Brancati, Goldmann.

Il fatto, quindi, che tali modificazioni viscerali si avverano tanto negli animali portatori quanto in quelli normali, trattati con i varî mezzi sopra ricordati, induce a riflettere sulla partecipazione di queste attive funzioni, nei processi di regressione dei tumori: processi i quali avvengono, si noti anche questo, con gli stessi caratteri grossolani e microscopici per l'uso di quei diversi procedimenti.

Ebbene, l'importanza dell'azione indiretta, da stimolazione ed iperfunzione di taluni organi, è meglio conosciuta per la milza, in base agli studi miei ed a quelli successivi di Brancati, Frankl, Braunstein, Lewin e Meidner, Apolant, Oser e Pribram, Biach e Weltmann.

Le ricerche di questi autori, sulle quali avrò occasione di tornare in altra seduta, confermano ed illustrano la funzione protettiva della milza da me primieramente indicata e sostenuta, oggi convalidata dall'osservazione sul contenuto di sostanze oncolitiche nei differenti visceri: massimo appunto nella milza.

Se, dunque, organi inibitori dello sviluppo neoplastico, come si constata meglio con la ectomia, secondo avrò occasione di dire, vengono eccitati e resi più attivi, da dosi adeguate di quei singoli mezzi terapeutici, non si può negare il cómpito che alla loro iperfunzione può spettare nella oncolisi e, quindi, nella regressione delle masse neoplastiche.

Credo, anzi, che questi fatti ed i medesimi concetti, già da me altre volte esposti, concorrano a spiegare la disparità di successo nelle cure sull'animale o sull'uomo, ed il diverso risultato nella cura primitiva od in quella delle recidive.

A chiarimento della refrattarietà di recidive, a mezzi utili in periodi di cura o di esperimento precedenti, è stato pensato e l'ho ammesso anch'io, a resistenza acquisita di cellule blastomatose superstiti ai trattamenti, ovvero, come taluni han detto, a speciale se-

lezione cellulare. Ma vi è un' altra ragione di ciò ed anche della differenza di comportamento tra uomo ed animali, o meglio, fra tumore da innesto e blastoma spontaneo.

L' animale da esperimento scelto, giovane e sano, ha gli organi difensivi, oncolitici anatomicamente integri e funzionalmente elastici, onde reagisce alle stimolazioni col maggior lavoro e la conseguente difesa. Mentre l' uomo, non foss' altro per la involuzione fisiologica legata alla età, nel periodo oncogeno della vita, ha già tali organi atrofici od in regressione, certo meno atti a risentire le eccitazioni ed a rispondervi.

Questo stato di svantaggio biologico si accresce col tempo e con le esaurienti richieste terapeutiche, pregresse: donde un' altra cagione delle peggiorate condizioni nella cura delle recidive, e della frequente temporaneità degli effetti finora ottenuti dai metodi fisici e chimici a fondamento biologico.

Da ciò, come vedremo più tardi, secondo un' opinione oramai accolta pei varî mezzi, alcuni principî generali di terapia : la dose adatta, la proporzione tra massa da distruggere e presidî curativi, la diligenza massima pel miglior rendimento nei primi periodî di tentativo di regressione. Ed ancora, la maggiore importanza da attribuire (in una cura combinata col sussidio di mezzi di applicazione locale) e la ragione della preferenza da accordare alla terapia istogena: la quale all' azione indiretta, da stimolazione di organi antiblastici, associa l' azione diretta delle sostanze oncolitiche immesse, senza che se ne chieda l' elaborazione all' organismo.

APPENDICE

Terza Conferenza internazionale per lo studio del cancro (Bruxelles, 1-5 agosto 1913).

I.

CASPARI e NEUBERG, *Fondamenti e processi del metodo fisicochimico della terapia dei tumori maligni.*

FREUND, *Basi chimiche per la terapia dei neoplasmi.*

KLOTZ, *Influenza della chemo e radioterapia sul cancro inoperabile dell'utero.*

ODIER, *Sulle cure non chirurgiche dei tumori.*

DAELS e DELEUZE, *Stato biochimico dei tessuti neoplastici dopo iniezione endovenosa di elettroselenio.*

HANSEMANN v., *Sulla pretesa oncoaffinità di metalli e metalloidi.*

SEELIGMANN, *Sull'azione del selenio.*

SPUDE, *Ricerche terapeutiche con sostanze svariate.*

BAYET, *Radiumterapia del cancro.*

SZECSI, *Azione della colina e di combinazioni colloidali.*

WERNER, *Sul trattamento operatorio del cancro alla Samariterhaus di Heidelberg.*

PINKUSS, *Radioterapia dei blastomi.*

JACOBS, *Radiumterapia del cancro.*

WITZEL, *Radioterapia.*

CAAN, *Radiumterapia.*

GAUSS, *Röntgenterapia dei tumori.*

STEINHAUS, *Azione dei raggi X e del radium sui tessuti.*

THEILHABER, *Meccanismo di azione delle irradiazioni.*

FICHERA, *Sui meccanismi di azione comuni a differenti metodi di cura dei tumori maligni.*

II.

COLEY, *Terapia dei tumori con tossine di strept. eris. e bac. prod.*

MATAGNE, *Cura dei neoplasmi con le tossine di Coley.*

WITZEL, *Le tossine di Coley nella terapia dei tumori.*

LOEB L. e EWING, *Refrattarietà acquisita da sostanze inibitrici lo sviluppo dei tumori.*

ODIER, *Vaccinazione e sieroterapia nei tumori.*

DAELS e DE SOMER, *La vaccinazione antineoplasica.*

BLUMENTHAL, *Vaccinazione antineoplasica.*

PINKUSS, *Vaccinoterapia dei blastomi.*
BRAUNSTEIN, *Terapia dei tumori animali mediante tessuto splenico di portatori.*
BERTRAND, *Cura dei tumori coi costituenti cellulari, fetali o neoplastici.*
GILDMYN, *Azione degli estratti di organi sui tessuti neoplastici.*
FICHERA, *Chemioterapia istogena dei tumori maligni.*

III.

FIBIGER, *Sullo sviluppo di tumori papillomatosi e carcinomatosi, nello stomaco del ratto, da azione di un nematode.*
WASILIEWSKI, *Formazione di tumori nello stomaco di volatili dopo infezione da dispharagus.*
MARSH, *Sui tumori dei salmonidi.*
STICKER, *Sulla disposizione nei blastomi da innesto.*
MARIE A., *Cancro e tabetici.*
THEILHABER, *Base anatomica della immunità ai neoplasmi.*
KORENTSCHEVSKI, *Secrezioni interne e tumori da innesto.*
FICHERA, *Teoria del disquilibrio oncogeno per la genesi dei tumori.*

IV.

ROSENFELD, *Statistica del cancro.*
ERNST, *Distribuzione del cancro in Danimarca.*
FIRKET, *Diffusione del cancro.*
KOLB, *Statistica dei tumori.*
WEINBERG, *Statistica del cancro.*
PETROFF, *Distribuzione del cancro in Russia.*
ODIER, *Il cancro a Ginevra.*
EKBLOM, *Statistica dei neoplasmi.*
MEYER, *I metodi statistici nel cancro.*

V.

BLUMENTHAL, *Luoghi di cura ed assistenza pei cancerosi.*
SOLÉ, *Necessità di Istituti pel cancro.*
MEYER G., *Istituti ed ospedali per il cancro.*
WILLEMS, *Educazione del pubblico.*
ODIER, *La lotta contro il cancro nella Svizzera.*
ERNST, *La lotta contro il cancro in Danimarca.*
NYSTROM, *La lotta contro il cancro nella Svezia.*
STEINHAUS, *La lotta contro il cancro nel Belgio.*
PETROFF, *La lotta contro il cancro in Russia.*